

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

Менее чем столетняя история применения антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний продемонстрировала широкие возможности адаптации многих штаммов микроорганизмов к токсическому действию данных лекарственных средств. За последние десятилетия значительно выросла резистентность инфекционных агентов к противомикробным препаратам, широко используемым в оториноларингологии. В детском возрасте частота заболеваний лор-органов выше, чем у взрослых, в то же время вирусные заболевания у детей нередко осложняются развитием бактериальных процессов, что обуславливает поиск новых методов этиотропной терапии. Анализ приведенной литературы показывает обоснованность применения фаготерапии в лечении заболеваний лор-органов у детей как местно, так и системно, в т. ч. в сочетании с традиционной антибактериальной терапией. Преимуществом лечебных бактериофагов является их высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, минимальный риск развития нежелательных явлений и отсутствие аллергических реакций.

Ключевые слова:

бактериофаги
фаготерапия
заболевания лор-органов

В детском возрасте частота инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха значительно выше, чем у взрослых, что определяется рядом анатомических особенностей, а также несовершенством иммунной системы организма ребенка. Значительная распространенность заболеваний лор-органов в детском возрасте часто коррелирует с развитием тяжелых и многочисленных осложнений. Подавляющее большинство инфекционных процессов лор-органов у детей имеют вирусную этиологию, в 25–30% острых заболеваний респираторного тракта выявляются вирусно-бактериальные ассоциации [6]. Не секрет, что вирусные инфекции у детей достаточно часто обуславливают развитие бактериальных процессов в лор-органах – риносинуситов, тонзиллофарингитов, отитов и др.

В детском возрасте частота заболеваний лор-органов выше, чем у взрослых, в то же время вирусные заболевания у детей нередко осложняются развитием бактериальных процессов, что обуславливает поиск новых методов этиотропной терапии

Этиологически значимыми патогенами в большинстве вышеуказанных клинических случаев являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*

pyogenes, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и некоторые другие микроорганизмы [4, 5, 13]. Заболевания околоносовых пазух являются наиболее частыми осложнениями респираторных вирусных инфекций, однако и тонзиллофарингиты, и средние отиты имеют не меньшее клиническое значение в связи с высоким риском формирования хронических процессов. Средние отиты в детском возрасте развиваются значительно чаще, чем у взрослых пациентов. Например, к 3-летнему возрасту 83% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита, а у 46% диагностируется 3 и более случаев этого заболевания [14].

Подавляющее большинство инфекционных процессов лор-органов у детей имеют вирусную этиологию, в 25–30% острых заболеваний респираторного тракта выявляются вирусно-бактериальные ассоциации

Адекватная этиотропная терапия бактериальных инфекций лор-органов – актуальная проблема современной клинической медицины. Применение антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении многих лет привело к развитию адаптации значительного количества штаммов микроорганизмов к токсическому действию лекарственных средств. Процессу устойчивости возбудителей способствуют и предусмотренные природой условия обмена между бактериями различными генетическими элементами. Также из факторов, способ-

ствующих росту резистентности микроорганизмов, следует отметить бесконтрольное применение антибиотиков, самостоятельное сокращение пациентами сроков лечения, использование низких доз лекарственных средств. С 1980-х гг. отмечается значительный рост резистентности микроорганизмов к многим антибактериальным препаратам, в т. ч. к макролидам и β-лактамам, традиционно широко использующимся в оториноларингологии.

Применение антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении многих лет привело к развитию адаптации значительного количества штаммов микроорганизмов к токсическому действию лекарственных средств

В последнее время отмечается резкий рост числа штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы, что, по данным литературы, может быть обусловлено широким использованием в стационарной и амбулаторной практике разных поколений цефалоспоринов [12]. Очень важно учитывать, что применение антибактериальных препаратов в любом случае оказывает повреждающее действие не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору организма человека, тем самым повышая риск последующей колонизации патогенной микрофлорой. Учитывая вышеизложенное, актуальность выбора рациональной этиотропной топической терапии бактериальных инфекций в детском возрасте не вызывает сомнений. Хорошие перспективы в этом аспекте имеют бактериофаги.

Бактериофаги были открыты канадским микробиологом Феликсом Д'Эреллем в 1917 г. при наблюдении за эффектом лизиса бактерий [11]. До него с подобными явлениями сталкивались и другие исследователи (Н.Ф. Гамалея, 1898; Ф. Туорт, 1915), но именно Д'Эрелль не только выдвинул предположение о вирусной этиологии гибели бактерий, но и сумел выделить литический фактор.

Важно учитывать, что применение антибактериальных препаратов в любом случае оказывает повреждающее действие не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору организма человека

Обнаруженные вирусы получили название бактериофагов и стали применяться в терапии инфекционных заболеваний. Однако с наступлением «эры антибиотиков» фаговая терапия была незаслуженно подзабыта. В настоящее время, когда повсеместно растет антибиотикоустойчивость патогенных микроорганизмов и эффективность этиотропного лечения неуклонно снижается, интерес клинической медицины к бактериофагам вновь заметно повысился.

Бактериофаги представляют собой наиболее многочисленную, широко распространенную в биосфере и, предпо-

ложительно, наиболее эволюционно древнюю группу вирусов. Учеными было подсчитано, что за 1 сек бактериофагами могут быть инфицированы 10^{24} бактерий [15]. Одной из областей применения бактериофагов является противомикробное лечение, альтернативное антибактериальным препаратам.

Вследствие высокой безопасности и ареактогенности бактериофаги разрешены к применению в педиатрии без возрастных ограничений (в т. ч. и недоношенным детям) [1, 3, 7]. Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний [8, 16]. Свою высокую эффективность и хороший уровень переносимости бактериофаги продемонстрировали в терапии кишечных инфекций у детей. Подтверждением стали хорошие результаты, полученные при проведении клинического исследования (корпорация Nestle Nutrition, 2009) по применению бактериофага *Escherichia coli* в лечении кишечной инфекции детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет [17]. В другом исследовании у детей с острым гнойным риносинуситом было показано положительное влияние бактериофагов на мукоцилиарный клиренс – важный универсальный механизм защиты слизистой оболочки дыхательных путей. Это позволяет отнести бактериофаги не только к этиологическим, но и к патогенетическим средствам терапии гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов [10].

В настоящее время, когда повсеместно растет антибиотикоустойчивость патогенных микроорганизмов и эффективность этиотропного лечения неуклонно снижается, интерес клинической медицины к бактериофагам вновь заметно повысился

По результатам клинических исследований также были получены данные о положительном влиянии фаготерапии на клинические проявления хронического тонзиллита и высеваемость *Staphylococcus aureus* с поверхности небных миндалин [9].

В настоящее время российская медицинская промышленность производит различные препараты бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями, вызванными значительным спектром патогенных и условно-патогенных бактерий [18].

В большинстве клинических случаев бактериофаги назначают для приема внутрь, но это не единственный способ их применения. Для лечения и профилактики заболеваний лор-органов можно закапывать препарат в полость носа, промывать, полоскать и орошать им миндалины, вводить в слуховой проход турунды с лекарственным раствором. В настоящее время применяются следующие бактериофаги: стафилококковый, стрептококковый, дизентерийный поливалентный, клебсиеллезный, пио-

бактериофаг и др. Пиобактериофаг поливалентный Секстафаг® (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России) способен специфически уничтожать наиболее значимых возбудителей заболеваний лор-органов, в частности стафилококки, стрептококки и другие микроорганизмы.

Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний

В связи с вышеперечисленными свойствами показаниями к применению данного препарата являются гнойно-воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей и уха, а также их осложнения – флегмоны и абсцессы. Согласно инструкции производителя, препарат может применяться местно – в виде полосканий, орошений, аппликаций; для введения в околоносовые пазухи, полость среднего уха, промывания полости абсцесса. Для внутрисполостного введения при инфекциях лор-органов рекомендуется использовать от 2,0 до 20,0 мл 1–3 раза в день. Длительность лечения пиобактериофагом поливалентным составляет от 5 до 15 дней. Имеются данные о противовоспалительных и иммунорегуляторных свойствах препарата пиобактериофага поливалент-

ного (Секстафаг®) [2]. Анализ истории, механизма действия и применения бактериофагов в медицине позволяет с уверенностью сказать, что преимуществом данного способа лечения является способность вирусных агентов поражать как чувствительные, так и полиантибиотикорезистентные микробные клетки. Важной особенностью фаготерапии в сравнении с этиотропной химиотерапией является отсутствие риска распространения в популяции резистентных к терапии патогенных агентов и негативного влияния на нормальную микрофлору. Особенности бактериофагов, дающими преимущество перед другими способами лечения, также являются их высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, отсутствие аллергических реакций и других нежелательных явлений.

По результатам клинических исследований также были получены данные о положительном влиянии фаготерапии на клинические проявления хронического тонзиллита и высеваемость *Staphylococcus aureus* с поверхности небных миндалин

Таким образом, фаготерапия является эффективным и безопасным методом лечения и может быть востребована в терапии воспалительных заболеваний лор-органов бактериальной этиологии, в т. ч. и в детском возрасте.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. и др. Свежевыделенные штаммы возбудителей – важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов «ИмБио», Вакцинология. Н. Новгород, 2006. 3.
2. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования*, 2007; 4.
3. Воротынцева Н.В., Солодовников Ю.П., Милютина Л.Н. и др. Фаготерапия и фагопрофилактика острых кишечных инфекций у детей: методические рекомендации. М., 1991. 11.
4. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. *Рос. оторинолар.* 2011; 2.
5. Лобзин Ю.В. (ред.). Руководство по инфекционным болезням. СПб., 2000: 932.
6. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. *Лечащий врач* 2009. 6. 26–29.
7. Сенцова Т.Б., Сергеева Т.В., Яцык С.П. и др. Алгоритм диагностики и лечения инфекции мочевой системы у детей: методич. рекомендации (№41). М., 2003. 21 с.
8. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: *дис. канд. мед. наук*. Уфа: Башкирский гос. мед. ун-т, 2007. 113 с.
9. Худогонова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г., Рымша М.А., Подволоцкая И.В., Шоларь М.В. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Рос. оторинолар.* 2011; 6: 55: 176–179.
10. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология*, 1997. 2. 55.
11. Félix d'Hérelles. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. 1917.
12. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Reviews* 2005; 18:7–86.
13. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: costeffective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med.*, 1995; 25: 3: 390–403.
14. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis.*, 1989; 160: 1: 83–94.
15. Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Donati C. Genome Analysis of Multiple Pathogenic Isolates of Streptococcus Agalactiae: Implications for the Microbial pan-genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 Sep 27; 102(39): 13950–5.
16. Weber-Dabrowska, Zimecki M, Kruzel M et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Advances in Medical Sciences.* 2006. 51. 242–244.
17. A service of the U.S. National Institutes of Health [Электронный ресурс]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00663091?term=bacteriophage&rank=2>.
18. Каталог продукции ФГУП «НПО «Микроген»: [Электронный ресурс] //URL: <http://www.microgen.ru/catalog>.